대한한의학회지 제27권 제1호(2006년 3월)
J Korean Oriental Med 2006;27(1):78-90

원 저

다용 한약처방 투여가 흰쥐의 간기능에 미치는 영향 - 십전대보탕, 육미지황탕, 보중익기탕 및 오적산을 중심으로 -

한용주, 이선동, 최종환[1], 박종구[2], 박해모, 장인수[3]

상지대 한의과대학 예방의학교실, 연세대 원주의과대학 생화학교실[1]
연세대 원주의과대학 예방의학교실[2], 우석대 한의과대학 심계내과학 교실[3]

Effects of High Frequency Herbal Medication Administrations on the Liver Functions in Rats - Focusing on *Sipjeondaebo-tang, Yukmijihwang-tang, Bojungikgi -tang,* and *Ojeoksan-*

Yong-Joo Han, Sun-Dong Lee, Jong-Hwan Choi[1], Jong-Goo Park[2], Hae-Mo Park, In-Soo Jang[3]

Dept. of Preventive Medicine, College of Oriental Medicine, Sangji University
Dept. of Biochemistry, College of Medicine, Wonju Yonsei University[1].
Dept. of Preventive Medicine, College of Medicine, Wonju Yonsei University[2].
Dept. of Internal Medicine. College of Korean Medicine, Woosuk University[3]

Background : Traditional herbal medicine is used extensively among the Korean populations, and other Asian countries employ similar therapies as well. In recent years, extensive focus was laid on adulteration of the herbal medicine with liver damage. The use of herbal preparations as remedies for various medical conditions has continuously increased in Korea. Large proportions of Korean patients use herbal medicinal products, folk remedies, and health food. However, studies on the safety of herbal products are conducted on a less than sufficient basis even in the countries like Korea where herbal medicine is being used extensively. Some of the reports on the safety of herbs were done by the doctors of western medicine but lack of knowledge and misclassification led to misunderstandings.

Objectives : This study aims to verify the evidences on safety of frequently used 4 herbal medications (Sipjeondaebo-tang, Bojoongikgi-tang, Ohjeok-San, Yukmijihwang-tang) in the lab animal model.

Methods : Sprague-Dawley rats was treated by 4 herbal medications during 31 days. After 1 month, we checked body weight, liver weight, and serum enzyme associated with liver function.

Results : There is no significant difference in body weight and liver weight after 1 month of administrations. In all experimental groups, no abnormal findings was observed in histological research and lab liver Functions test(AST, ALT etc).

Conclusions : These four herbal medications, frequently used in oriental medicine clinics and hospitals, are safe from hepatoxic events in the lab animal model.

Key Words: herbal toxicity, adverse effect, hepatoxicity, liver damage, drug safety

· 접수 : 2005년 9월 5일 · 논문심사 : 2005년 11월 14일
· 채택 : 2005년 12월 4일

· 교신저자 : 박해모, 주소 220-702 강원도 원주시 우산동 660번지 상지대학교 한의과대학 예방의학 교실
(Tel:033-730-0665, Fax:033-730-0653, E-mail: haemopark@hanmail.net)

· 본 연구는 2005년 4월 한의사협회 연구용역에 의해 이루어졌음.

서 론

한국뿐만 아니라 전세계적으로 평균수명의 연장과 더불어 만성 퇴행성 질병이 증가함에 따라 질병 치료기간도 장기화되었고 이에 따라 약물 투여기

Table 1. Composition of Animal Feed

Ingredients	%
Crude protein	20.0
Crude fat	3.0
Crude cellulose	10.0
Crude ash	10.0
Calcium	0.6
Phosphorus	0.4
Others	56.0
Total	100.0

간과 총 사용량이 전에 비해서 증가하고 있다[1]. 또한, 만성질환의 치료에 있어서 서양의학이 가지는 한계에 대한 대안으로서 보완의학 또는 대체의학의 이용율이 세계적으로 증가하고 있다. 하지만, 현재까지 보안대체의학의 안전성에 대한 연구는 미미하고 체계적으로 조사된 연구가 부족한 실정이다[2].

한국에서는 서양의학과 한의학이 하나의 제도권 내의 의료로 자리하고 있으며, 수천년의 임상경험을 바탕으로 수치(修治) 및 배오금기(配伍禁忌) 등에 의해 한약투여방법이 체계적으로 정리되어 있으며, 특별한 독성을 가지는 한약에 대해서는 사용과정에서 많은 주의사항이 제시되어 있어서 그동안 안전성과 유효성에 대한 논란이 적었다[12].

하지만, 한국뿐만 아니라 세계적으로 생활수준이 향상되어 인간이 섭취하거나 복용하는 식품과 약물에 대한 안전의식이 크게 증가하였고, 한약재의 모체가 되는 환경 자체의 오염과 해외약재의 수입, 정확하지 않은 기원식물의 사용, 그리고 한약재가 포함된 건강식품 및 민간요법의 분별없는 사용 등의 복합적인 원인으로 한약의 안전성에 대한 논란이 가중되고 있다[2].

한약은 한의학의 주된 치료방법중 하나로, 환제 · 탕제 · 산제 등의 제형으로 구분되어 있으며, 그 중 탕제의 사용이 가장 일반적인 치료방법이다. 이러한 한약 탕제 처방은 수 종에서 수십 종에 이르는 한약이 복합되어 구성되고, 경구를 통해 투여되어

Table 2. Four Prescriptions used in the Experiment : Herbal Names, Scientific Names and Dosage.

Table 2-1. *Sipjeondaebo-tang* (Decoction)

Herbal names	Scientific Names	Dosage(g)
인 삼(人蔘)	*Panax ginseng C.A Meyer*	5.0
백 출(白朮)	*Atractylodes macrocephala Koidz.*	5.0
백복령(白茯苓)	*Poria cocos Wolff*	5.0
감 초(甘草)	*Glycyrrhiza uralensis FISCH.*	5.0
당 귀(當歸)	*Angelicae sinensis*	5.0
백작약(白芍藥)	*Paeonia lactiflora Pallas*	5.0
숙지황(熟地黃)	*Rehmannia glutinosa(Gaertn.)Libosch.*	5.0
천 궁(川 芎)	*Cnidium officinale Makino*	5.0
황 기(黃芪)	*Astragalus membranaceus(Fisch.) BGE.*	4.0
육 계(肉桂)	*Cinnamomi cortex*	4.0
Total		48.0

일반약물과 마찬가지로 간의 대사경로를 거치므로 한약의 안전성에 관한 연구 또한 간기능에 미치는 영향에 대체로 집중되어 있다.

한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 관한 연구 동향은 대체적으로 국외보고에서는 인체에 미치는 악영향에 대한 보고가 일반적이고[2-4], 국내보고에서는 장 · 단기간 복용에서 안전하다는 보고[5-8]와 간손상의 원인이 될 수 있다는 보고[9-12]로 나뉘어 상반된 연구결과를 보이고 있다. 또한, 체계적인 역학조사나 실험보고 등이 현재까지 부족하고, 단순한 단미한약(單味韓藥)에 의한 증례보고[13-17]가 많아 양적으로나 질적으로 현재까지의 누적된 결과로는 부작용에 대한 결론을 내리기 어려운 수준에 있으므로[18] 지속적인 검토가 요구되고 있다.

이처럼 한약이 간에 해롭다는 인식을 불식시키지 못하는 이유는 한약재 또는 전통적 탕제에 관한 간독성 여부를 심도 있게 연구하여 안전한 약재와 간독성 유발 우려가 있는 약재의 명확한 기준을 제시하고 있지 못하고, 안전성에 대한 연구와 근거 등이 부족하기 때문이다.

이에 본 연구에서는 기초연구로써 일반 한방 병 · 의원에서 많이 사용하고 있는 가장 일반적인 4종류 처방을 상의후에 임의로 선정하고, 이 4종류 처

Table 2-2. *Yukmijihwang-tang* (Decoction)

Herbal names	Scientific Names	Dosage(g)
숙지황(熟地黃)	*Rehmannia glutinosa(Gaertn.)Libosch.*	16.0
산 약(山藥)	*Dioscorea batats Decne.*	8.0
산수유(山茱萸)	*Cornus officinalis*	8.0
백복령(白茯)	*Poria cocos Wolff*	6.0
목단피(牧丹皮)	*Paeonia suffruticosa Andr.*	6.0
택 사(澤 瀉)	*Alisma plantago-aquatica L.*	6.0
Total		50.0

Table 2-3. *Bojoongikgi-tang* (Decoction)

Herbal names	Scientific Names	Dosage(g)
황 기(黃芪)	*Astragalus membranaceus(Fisch.) BGE.*	6.0
인 삼(人蔘)	*Panax ginseng C.A. Meyer*	4.0
백 출(白朮)	*Atractylodes macrocephala Koidz.*	4.0
감 초(甘草)	*Glycyrrhiza uralensis FISCH.*	4.0
진 피(陳皮)	*Citrus unshiu Markovich*	2.0
당 귀(當歸)	*Angelicae sinensis*	2.0
시 호(柴胡)	*Bupleurum falcatum L.*	1.2
승 마(升麻)	*Cimicifuga foetida L.*	1.2
Total		23.2

Table 2-4. *Ohjeok-San* (Decoction)

Herbal names	*Scientific Names*	Dosage(g)
창 출(蒼 朮)	*Atractylodes japonica Koidzumi*	8.0
마 황(麻 黃)	*Ephedra sinica STAPF.*	4.0
진 피(陳 皮)	*Citrus unshiu Markovich*	4.0
후 박(厚 朴)	*Magnolia officinalis Rehder*	3.2
길 경(桔 梗)	*Platycodon grandiflorum A.DC.*	3.2
지 각(枳 殼)	*Cirus aurantium Linne*	3.2
당 귀(當 歸)	*Angelicae sinensis*	3.2
건 강(乾 薑)	*Zingiber officinale Roscoe*	3.2
백작약(白芍藥)	*Paeonia lactiflora Pallas*	3.2
백복령(白茯苓)	*Poria cocos Wolff*	3.2
천 궁(川 芎)	*Cnidium officinale Makino*	2.8
백 지(白 芷)	*Angelica dahyrica Bentham et Hooker*	2.8
반 하(半 夏)	*Pinellia ternata Breitenbach*	2.8
계 피(桂 皮)	*Cinnamonmum cassia Blume*	2.8
감 초(甘 草)	*Glycyrrhiza uralensis Fischer et..De Candolle*	2.4
총 백(蔥 白)	Allium fistulosum L..	4.0
생 강(生 薑)	Zingiber officinale Roscoe	4.0
Total		60.0

방을 다시 물에 1회 세척한후 건조하여 전탕한 약물 투여군과 세척과정없이 전탕한 약물투여 군으로 나누어 실험동물에 1개월간 투여하여 간기능검사 및 조직학적 검사를 통해 간기능에 영향을 미치는지 그 여부를 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 실험재료

1) 실험동물

동물사육실에서 사육된 체중이 평균 270g(체중 : ♀ 260-280g)인 7주령의 Sprague - Dawley 흰쥐 수컷 90마리를 공급받아 2주일 동안 항온항습기(온도 18℃～22℃, 습도 50%～60%)의 적응 기간을 거친 후 실험에 사용하였다.

2) 실험동물 사료

실험기간 동안 사료로는 실험동물용 펠레트사료(제일제당주식회사, 한국)를 무제한 공급하여 섭취된 양을 측정하였으며, 음용수로는 수돗물을 자유로이 섭취토록 하였다. 실험기간 동안 사용된 사료의 성분은 Table 1.과 같다.

3) 실험처방과 한약의 추출

(1) 실험처방의 내용 및 분량

십전대보탕, 육미지황탕, 보중익기탕, 오적산 4종류의 처방을 대한한의사협회로부터 공급받아 1개월간 투여한 후 간장손상을 유발하는지 평가하고자 실험하였다. 본 실험에 사용된 십전대보탕, 육미지황탕, 보중익기탕, 오적산은 가장 일반적인 처방인 동시에 사용빈도가 높은 처방이다. 단, 저자들은 한방병의원에서 사용되는 빈도가 높은 처방을

선정하려 하였으나 정확한 자료가 없어 저자들의 상의후에 임의로 4종의 처방을 선정하였다. 각각 십전대보탕(十全大補湯)은 大補氣血陰陽, 육미지황탕(六味地黃湯)은 補腎精, 보중익기탕(補中益氣湯)은 中氣下陷을 치료하고, 오적산(五積散)은 外感寒邪, 內傷生冷, 慢性虛寒을 치료하기 위한 처방이며, 임상에서도 가감과 변방 등을 통해 활용범위가 매우 넓다.

실험에 사용된 한약재의 처방내용, 학명과 분량은 Table 2와 같다.

(2) 전탕액의 추출

총 4종류 처방을 선정한 후에 水洗한 처방은 약재를 충분히 준비하여, 불순물을 제거하고 흐르는 물에 10분간 씻은 후에 일반적인 한약재 추출과정과 동일한 방법을 사용하여 추출하였다. 깨끗한 부직포에 넣어 고압한약추출기(삼익, 한국)에 수돗물 5700ml와 함께 120℃ ~ 122℃에서 전탕한 후 한약pack에 넣어 십전대보탕, 육미지황탕, 보중익기탕, 오적산 1제 분량(10일분)의 원액을 준비하여 이를 실험에 사용하였다. 또한, 水洗하지 않은 탕제는 물에 씻는 과정을 생략하고 위와 같은 방법을 통해서 추출한 후 같은 1제 분량(10일분)을 준비하여 실험에 사용하였다.

2. 실험방법

1) 실험설계

연구설계 방법은 별개 표본 사전 · 사후 통제집단 설계(separate-sample pretest - posttest control group design)를 준용하였다. 즉, 연구에 이용된 총 90마리(수컷 각각 10마리)의 실험쥐는 Table 3과 같이 9개 군으로 나누어 각 군마다 10마리씩 할당하였다. 이에 연구집단을 saline 투여군, 십전대보탕 수세 투여군, 십전대보탕 투여군, 육미지황탕 수세 투여군, 육미지황탕 투여군, 보중익기탕 수세 투여군, 보중익기탕 투여군, 오적산 수세 투여군, 오적산 투여군으로 나누어 실험을 진행하였다.

2) 처치방법

(1) 한약 약물의 처치

270g전후의 SD 백서 숫컷을 10수씩을 각각 대조군, 한약투여군으로 분리하여 한약을 강제 경구투여로 1개월간 투여하였다. 한약의 양은 인간 60kg 환자에 투여하는 양의 120%정도(4*ml*/kg)를 하루 1회에 거쳐 투여하였다. 1개월동안 매일 인간의 1일 복용량(3회 투여량의 120% 4*ml*/kg)을 계산하여 일일 1회에 강제로 경구투여 하였다. 물과 먹이는 자유롭게 섭취시키고, 매일 일반 상태의 변화, 중독증상, 운동성, 외관 및 폐사 유무를 관찰하였다. 약물 투여가 체중변화에 미치는 영향을 조사하기 위하여 일주일 마다 체중의 변화를 측정하였다.

(2) 생체시료 채취

약물 처치가 종료된 후 백서를 에테르로 마취시

Table 3. Experimental Groups

Group	Treatment	Dosage	No. of animals
Control	*Saline*	4*ml*/kg	10
Treated	*Sipjeondaebo-tang* (washed)	4*ml*/kg	10
	Sipjeondaebo-tang	4*ml*/kg	10
	Yukmijihwang-tang (washed)	4*ml*/kg	10
	Yukmijihwang-tang	4*ml*/kg	10
	Bojoongikgi-tang (washed)	4*ml*/kg	10
	Bojoongikgi-tang	4*ml*/kg	10
	Ohjeok-San (washed)	4*ml*/kg	10
	Ohjeok-San	4*ml*/kg	10

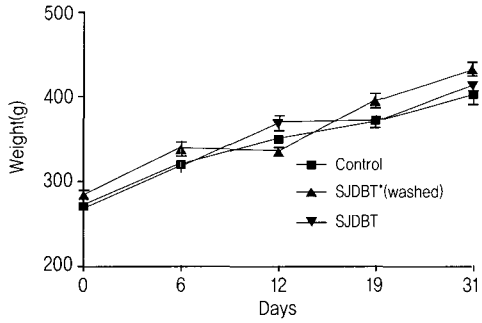

Fig. 1. Changes in weight according to the periods after administering *Sipjeondaebo-tang.*
** SJDBT : Sipjeondaebo-tang*

키고 심장 천자법으로 혈액을 채혈하였으며, 혈청 채취를 위하여 30분 정도 방치한 후 원심 분리하여 혈청을 모아 냉장고에서 보관하고 이화학적 검사 시료로 사용하였다. 또한 Rat을 이산화탄소로 희생시킨 후 체중과 간장의 장기중량을 측정하였으며 조직시료제작을 위해 장기조직을 10% 포르말린 용액으로 세척하여 보관하였다.

(3) 혈청의 이화학적 검사

혈액검사는 CRC sysmex SE-9000(Toa corp. Tokyo, Japan)를 이용하여 실시하였으며, 기타 임상화학 검사는 TBA-200FR (Toshiba, Tokyo, Japan)을 이용하여 실시하였다. 측정항목은 Total protein, Albumin, Globulin, Glucose, Total bilirubin, Cholesterol, aspartic acid transaminase(AST), alanine transaminase(ALT), lactate dehydrogenase(LDH), Alkaline phosphatase(ALP), triglyceride(TG) 등이었다(이하부터는 약어 사용).

(4) 장기 조직의 hematoxylin & eosin 염색과 병리학적 관찰

간장의 조직을 10%중성 포르말린에 2시간이상 고정시킨 다음 automated tissue processing 후 embedding하여 paraffin block을 만든 다음 절편을 만들어 slide glass에 부착 후 xylene으로 탈파라핀화 하였다. 100%, 90%, 80%, 70%, 60% ethanol 순으로 함수시키고 hematoxylin으로 핵을 염색한 후 1% HCl로 탈색한 다음 0.3% ammonia water로 중화시

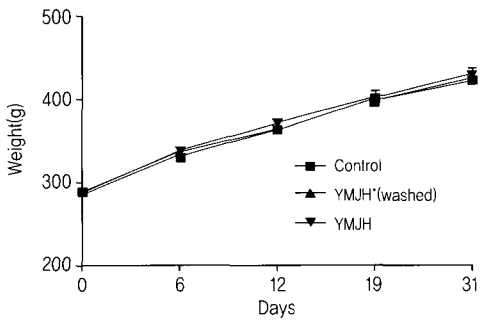

Fig. 2. Weight changes in each phases of experiment after administering *Yukmijihwang-tang.*
** YMJH : Yukmijihwang-tang.*

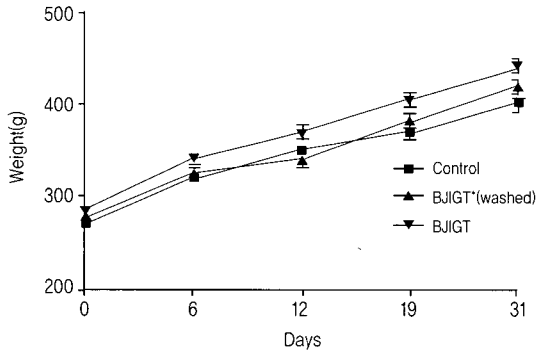

Fig. 3. Weight changes in each phases of experiment after administering *Bojoongikgi-tang.*
** BJIGT : Bojoongikgi-tang.*

켰다. 세포질 염색을 위해 eosin Y로 염색한 후 60%, 70%, 80%, 90%, 100% ethanol 순으로 탈수시켰다. 청명과정으로 xylene I 및 II에 담갔다가 canada balsam으로 mounting하여 광학현미경으로 조직을 관찰하여 이들 장기의 손상여부를 관찰하였다.

3. 통계처리 및 유효성 판정

본 실험에서 얻은 측정치에 대한 통계학적 분석은 GraphPad Prism V3.0 프로그램을 이용하여 one way ANOVA를 실시하고 유의성 있는 검사 항목은 각 군에서 대조군과 실험군간 유의성 검정을 Dunnett: Compare all columns vs control column 방법에 따라 수행하였다. 또한 간조직에 대한 조직학 염색관찰을 행한 후 관찰소견에 따라 안전성 평가를 위한 자료로 이용하였다.

결 과

1. 체중변화 측정

4종의 한약처방을 각 군에 게 매일 1회 4 ml/kg분량으로 강제 경구투여하였다. 사육기간중 각 약물처치가 흰쥐의 사료 섭취량이나, 행동에 별다른 영향을 주지 않았다. 특히 한익 투여에 의하여 부작용으로 나타날 수 있는 설사 등은 모든 실험군에서 관찰되지 않았다.

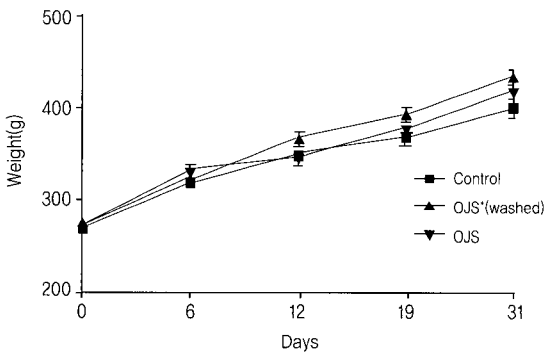

Fig. 4. Weight changes in each phases of experiment after administering *Ohjeok-San*
** OJS : Ohjeok-San*

약물투여가 끝난 31일째에 체중을 측정한 결과 Fig 1, 2, 3, 4와 같이 401g~438g 정도의 체중을 보였으며, 네 가지 한약처방을 투여한 모든 실험군에서 체중이 2~8% 정도 증가한 것이 관찰되었고, 특히 보중익기탕과 오적산을 투여한 군에서 체중증가가 유의하게 관찰되었다.

2. 간장무게의 변화

한약 투여가 종료된 후 흰쥐를 마취시켜 심장천자로 채혈하고, 이산화탄소로 희생시켜 부검을 실시하였다. 한약을 한 달간 복용시킨 각 집단들의 간장의 중량을 측정한 결과 통계적으로 유의성 있는 결과가 관찰되지 않았다. 또한 실험한 모든 쥐에서 간장의 병변증이나 이상소견은 발견되지 않았다 (Table 4).

3. 혈청 이화학적 검사

4종의 한약처방에 대한 각 실험군의 혈청을 채취하여 간기능 지표인 Total protein, Albumin, Globulin Glucose bilirubin, AST, ALT, Cholesterol, LDH, alkaline phosphatase, triacyl glycerol 등의 이화학적 검사를 실시하였다.

1) 십전대보탕

십전대보탕(수세)군에서 대조군과의 혈청 이화학적 검사의 차이를 보인 항목은 Total protein, Albumin, Globulin, triacyl glycerol 등이었고, 십전대보탕 투여군에서 유의한 차이를 나타낸 항목은 Total protein, Globulin, triacyl glycerol이었다. Total protein은 십전대보탕(수세)군과 십전대보탕군에서 모두 유의하게 (p<0.01) 감소하였고, Albumin은 십

Table 5. Biochemical Analysis of Serum using *Sipjeondaebo-tang(SJDBT)*

Variables / Groups	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Globulin (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Cholesterol (mg/dl)	LDH (IU/L)	Alkaline phosphatase (IU/L)	Triacyl glycerol (mg/dl)
Control	5.91±0.32	2.45±0.13	3.45±0.32	160.20±16.73	0.23±0.06	165.80±40.10	43.20±6.16	72.70±9.75	1859.80±340.84	436.10±68.39	108.40±30.1
Sipjeondaebo-tang (washed)	5.28±0.33**	2.24±0.13**	3.04±0.20**	175.10±30.89	0.20±0.05	160.10±21.32	34.70±3.74	65.40±14.69	2231.10±115.80	420.50±32.95	67.50±26.57**
Sipjeondaebo-tang	5.31±0.45**	2.32±0.17	2.98±0.28**	205.30±32.87	0.25±0.17	175.30±78.99	40.70±9.83	65.40±12.97	1806.80±274.29	452.30±61.73	72.20±25.69*
p-value comparison between washed and unwashed	0.86	0.43	0.44	0.88	0.47	0.59	0.13	0.70	0.01**	0.13	0.67

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

Table 6. Biochemical Analysis of Serum using *Yukmijihwang-tang* (YMJHT)

Variables / Groups	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Globulin (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Cholesterol (mg/dl)	LDH (IU/L)	Alkaline phosphatase (IU/L)	Triacyl glycerol (mg/dl)
Control	5.91±0.32	2.45±0.13	3.45±0.32	160.20±16.73	0.23±0.06	165.80±40.10	43.20±6.16	72.70±9.75	1859.80±340.84	436.10±68.39	108.40±30.1
Yukmijihwang-tang (washed)	6.00±0.27	2.62±0.15	3.45±0.16	199.20±36.35	0.21±0.06	142.90±35.90	47.30±12.71	74.30±11.77	1518.30±421.53	528.80±109.90	92.00±46.82'
Yukmijihwang-tang	5.76±0.42	2.50±0.19	3.26±0.24	199.70±36.76	0.20±0.08	163.50±46.02	48.60±9.15	69.30±10.75	1322.30±309.60**	523.10±60.66	93.30±35.46'
p-value comparison between washed and unwashed	0.17	0.10	0.38	0.87	0.50	0.36	0.61	0.46	0.19	0.86	0.93

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

Table 7. Biochemical Analysis of Serum using Bojoongikgi-tang(BJIGT)

Variables	Total protein	Albumin	Globulin	Glucose	Total bilirubin	AST	ALT	Cholesterol	LDH	Alkaline phosphatase	Triacyl glycerol
Groups	(g/dl)	(g/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(IU/L)	(IU/L)	(mg/dl)	(IU/L)	(IU/L)	(mg/dl)
Control	5.91±0.32	2.45±0.13	3.45±0.32	160.20±16.73	0.23±0.06	165.80±40.10	43.20±6.16	72.70±9.75	1859.80±340.84	436.10±68.39	108.40±30.1
Bojoongikgi-tang (washed)	5.28±0.33**	2.24±0.13**	3.04±0.20**	175.10±30.89	0.20±0.05	160.10±21.32	34.70±3.74	65.40±14.69	2231.10±115.80	420.50±32.95	67.50±26.57**
Bojoongikgi-tang	5.31±0.45**	2.32±0.17	2.98±0.28**	205.30±32.87	0.25±0.17	175.30±78.99	40.70±9.83	65.40±12.97	1806.80±274.29	452.30±61.73	72.20±25.69*
p-value comparison between washed and unwashed	0.86	0.43	0.44	0.88	0.47	0.59	0.13	0.70	0.01**	0.13	0.67

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

Table 8. Biochemical Analysis of Serum using Ohjeok-San(OHS)

Variables	Total protein	Albumin	Globulin	Glucose	Total bilirubin	AST	ALT	Cholesterol	LDH	Alkaline phosphatase	Triacyl glycerol
Groups	(g/dl)	(g/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(IU/L)	(IU/L)	(mg/dl)	(IU/L)	(IU/L)	(mg/dl)
Control	5.91±0.32	2.45±0.13	3.45±0.32	160.20±16.73	0.23±0.06	165.80±40.10	43.20±6.16	72.70±9.75	1859.80±340.84	436.10±68.39	108.40±30.1
Ohjeok-San (washed)	5.90±0.23	2.55±0.09	3.35±0.16	194.80±77.17	0.27±0.06	163.10±76.84	45.00±18.05	80.10±15.40	1567.80±350.28	509.60±94.88	106.50±40.01
Ohjeok-San	5.71±0.39	2.48±0.14	3.22±0.26	169.30±15.10	0.20±0.07	167.40±27.84	44.20±11.76	76.60±10.55	2118.70±308.27	447.50±67.03	94.00±32.90
p-value comparison between washed and unwashed	0.20	0.21	0.23	0.31	0.35	0.87	0.90	0.56	0.00**	0.10	0.45

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

전대보탕(수세) 투여군에서만 유의하게 감소하였다(p<0.01). Globulin은 십전대보탕(수세)군과 십전대보탕군에서 모두 유의하게 감소하였고(p<0.01), triacyl glycerol은 두 군 모두 유의하게 감소하였다. 이외에 Glucose, bilirubin, AST, ALT, Cholesterol, LDH, ALP 등은 대조군과의 비교에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한, 수세한 군과 수세하지 않은 군과의 비교에서는 LDH를 제외하고는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

2) 육미지황탕

육미지황탕(수세)군에서 대조군과의 혈청 이화학적 검사의 차이를 보인 항목은 없었으며, 육미지황탕투여군에서는 대조군에 비해 LDH가 유의하게 낮게 관찰되었다(p<0.01). 이외에는 전부 통계적으로는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한, 수세한 군과 수세하지 않은 군과의 비교에서는 유의한 차이를 보인 항목은 없었다(Table 6).

3) 보중익기탕

보중익기탕(수세)군에서 대조군과의 혈청 이화학적 검사의 차이를 보인 항목은 Globulin, Glucose, LDH 이었고, 보중익기탕 투여군에서 유의한 차이를 나타낸 항목은 Glucose, Total bilirubin, LDH 이었다. Globulin은 보중익기탕(수세)군에서 유의하게 감소하였고(p<0.01), Glucose는 보중익기탕(수세)군과 보중익기탕군에서 유의하게 증가하였으며(각각 p<0.01, p<0.05), Total bilirubin은 보중익기탕군에서 유의하게 증가하였다(p<0.01). 또한, LDH는 보중익기탕(수세)군과 보중익기탕군에서 유의하

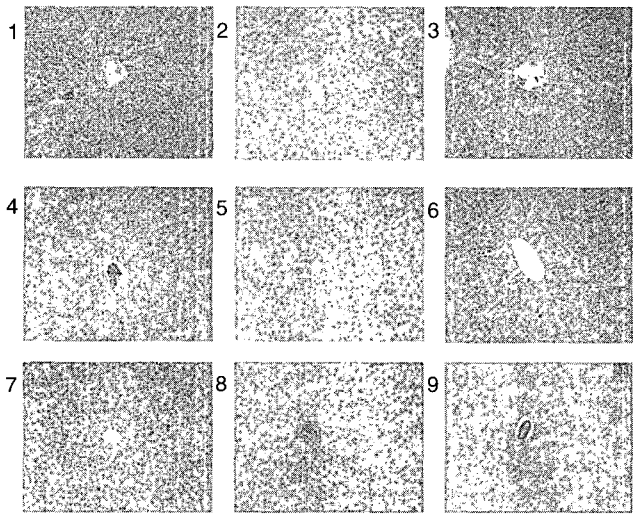

Fig. 5. Liver tissues (HE stained)

1. Control	2. SJDBT(washed)	3. SJDBT
4. BJIGT(washed)	5. BJIGT	6. OJS(washed)
7. OJS	8. YMJHT(washed)	9. YMJHT

게 증가하였다(각각 $p<0.01$, $p<0.05$). 이외에 Total protein, Albumin, AST, ALT, Cholesterol, ALP, TG 등은 대조군과의 비교에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

또한, 수세한 군과 수세하지 않은 군과의 비교에서는 Total protein, Albumin, Globulin에서 보중익기탕군이 유의하게 높게 나타났으며, 나머지 항목에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 7).

4) 오적산

오적산(수세)투여군과 오적산투여군을 대조군과 비교한 결과 유의한 차이를 보인 항목은 없었다. 다만, 수세한 오적산투여군과 수세하지 않은 오적산투여군과의 차이에서는 LDH에서 유의한 차이를 보였으며($p<0.01$), 나머지 항목에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 8).

4. 조직학적 검사

1개월간 약물을 투여한 후 간장을 적출하여 조직을 hematoxylin & eosin 염색을 하여 관찰하였다. 그 결과 대조군과 모든 실험군에서 이상소견이 발견되지 않았으며, 세척과 무세척 사이에도 유의한 차이는 없었다(Fig 5).

고 찰

한약처방은 하나의 약재를 사용하거나 수십 종의 약물을 배합하여 사용하며, 이러한 많은 약물들이 배합되어 달여진 전탕액은 경구로 투여되고 인체내에 흡수되며 간에서 대사됨으로써 인체의 간기능에 영향을 미치게 된다.

현재까지 한약이 간기능에 미치는 영향에 대한 연구는 국내외에서도 적은 편이다. 국내에서는 증례보고(case-report)[14-18]와 단일병의원 기관에서 경험한 간손상에 대한 보고[9-13]가 최근 증가하고 있으며, 한약을 약인성 간손상의 원인중 하나로 보고하기도 하였다. 하지만, 이러한 연구들에서 한약이라는 것은 대부분이 한의사에 의해 처방되어지지 않고 환자가 임의로 용량을 초과하여 복용한 경우를 비롯하여, 원인적 인과관계를 증명하기에는 자료가 부족한 경우와 임상에서 한의사가 잘 처방하지

않는 민간요법에 대한 내용도 포함되어 있어 일반화하기에는 타당성이 낮다[19].

국외에서는 여러 가지 허브(herb)가 가지는 부작용과 간손상에 대해서 보다 많은 보고가 있었으며, 중국과 일본의 예에서 볼 수 있듯이 국내에서도 한의사에 의해 처방되어질 수 있는 한약처방에 대한 보고도 있었다[2]. 하지만, 그 수는 미미하고 대부분의 허브(herb)중에 문제가 될 만한 약재들은 국내에 없거나, 한의사가 처방하지 않으며, 오히려 건강식품과 허브상품으로 사용되어지기 때문에 한의사에 의해 처방되어지는 한약으로 인해 간기능에 이상이 생기는 경우는 예상보다 적을 것으로 판단된다.

이외에도 한방 병의원에서 이루어진 선행연구에서는 한약처방의 장기간 투여가 안전하다는 환자-대조군연구가 있었다[5,6].

세계적으로 보완 대체의학의 이용율이 증가하면서 허브(herb)와 한약재의 안전성에 대한 관심과 논의도 따라서 증가하고 있다. WHO에서 발행한 전통의학 및 보완의학에 대한 보고서[20]에 따르면 전통의학의 안전성과 유효성에 대해 연구가 부족하며 더 많은 연구와 보고가 진행되어져야 한다고 주장하고 있다. 하지만, 아직까지의 연구결과는 이에 미치지 못하고 있는 실정이다.

이에 본 연구에서는 한방 병의원에서 가장 많이 처방되어지고 있는 4가지 한약처방을 선정하고 이를 SD계 Rat에 1개월간 장기간 투여하여, 이로 인한 간기능 이상과 조직학적 변화유무를 확인하려 하였다.

본 연구를 위해 체중 260-280g 사이의 흰쥐 숫컷 10마리씩을 한 실험군으로 하여 매일 1회 4 *ml*/kg씩 나누어 강제로 경구투여 하였다. 약물처치가 흰쥐의 사료 섭취량, 일반 행동에 영향을 주지 않았으며, 설사 등의 부작용은 관찰되지 않았다. 약물투여 후 평균체중은 401g~438g 정도로 한약재를 투여한 모든 실험군에서 체중증가가 2~8% 정도로 나타났다. 실험 종료 후 부검을 실시하여 관찰한 결과 모든 쥐에서 간장의 병변증이나 이상소견은 발견되지 않았다. 한약을 복용시킨 각 집단들의 간장의 중량을 측정한 결과 통계적으로 유의성 있는 중량의 변화는 관찰되지 않았다. 이것은 실험대상인 모든 한약이 간장무게의 변화를 초래할 만한 이상 증상을 유발하지 않는 것으로 판단되며(Table 4), 실험군에서의 체중증가는 보약으로서의 효과 및 한약에 함유된 영양적 요인에 기인하는 것으로 판단된다.

4종의 한약에 대한 안전성 판단을 위하여 각 실험군의 혈청을 채취하여 이화학적 검사 및 혈액학적 검사를 실시한 결과 특별히 의학적으로 의미를 부여 할만한 변화를 보이는 경우는 없었다.

십전대보탕 투여군에서는 Total protein에서 유의하게 감소하는 것이 관찰되었으나, SD계 Rat의 10주령을 기준으로 하였을 때에 정상치가 5.2~5.9임을 감안하면 큰 변화라 볼 수 없었다. 또한, Albumin과 Globulin, TG도 정상 범위에 속하여 실험결과로서 문제가 될 만한 증감은 보이지 않았다. 다만, TG의 변화에서 대조군에 비해 십전대보탕 수세군과 십전대보탕군이 30~40% 감소한 것이 관찰되었는데, 어떤 기전인지는 알 수 없으나, 당귀, 천궁 등의 활혈, 보혈(活血 補血)작용이 의해 혈액내의 중성지방이 감소된 것으로 추정된다.

보중익기탕 수세 투여군은 Globulin에서 유의한 감소를 보였고, Glucose와 LDH에서는 유의한 증가를 나타내었다. 또한, 보중익기탕 투여군에서는 Glucose 와 Total bilirubin, LDH에서 유의한 증가를 나타내었다.

오적산은 수세한 군과 수세하지 않은 군에서 대조군과 비교해서 유의한 차이를 보이는 항목이 없었으며, 육미지황탕투여군에서는 LDH가 유의하게 감소하는 것이 관찰되었다. 하지만, 통계적인 유의성이 있는 경우라 할지라도 대조군과 큰 차이를 보이지 않았으며, 정상범위내에서의 변화이므로 크게 의의를 둘만한 내용은 없었으며, 특히, 간기능의 지표가 되는 AST, ALT, Total bilirubin, ALP, LDH 등에서 큰 이상을 관찰할 수 없었다.

이로서 일반적으로 다용하는 한약처방 4종류를

1개월간 동물에게 투여하였을 때에 간기능에 유의한 변화를 초래할 만한 영향을 주지 못한다고 판단할 수 있었다. 또한, 실험군에서 평균치를 많이 벗어나는 개체가 간혹 보였는데, 이는 각 개체의 차이에서 기인한 것이라고 생각되었다(Table 5, 6, 7, 8).

약물을 투여한 후 간장을 적출하여 각 조직을 hematoxylin & eosin 염색을 실시하여 현미경하에서 관찰한 결과 대조군과 모든 실험군에서 조직학적 이상소견이 발견되지 않았으며, 세척과 무세척 사이에도 유의한 차이는 없었다. 이는 본 연구에서 대상인 한약이 간장에서 교원섬유의 생산을 유발하지 않는 것으로 판단되며 조직학적 변화를 초래할 만한 간독성을 나타내지 않는 것으로 판단된다(Fig 5).

본 연구는 일반적으로 처방되는 네 종류의 한약처방을 대상으로 약재를 수세한 것과 시중에 유통되는 약재를 그대로 제조한 경우에 간기능 수치에 유의한 차이가 있는지 비교하였으나 통계학적으로는 유의한 차이를 보이지 않았다. 다만, 대부분의 검사항목에서 수세한 약재를 사용한 경우의 실험치가 좀더 긍정적인 것으로 나타내어 한약재를 수세하여 처방하는 방안이 권장되는 것이 좋을 것으로 판단된다.

본 연구에서는 4종의 한약처방의 안전성을 동물모델에서 확인하였다. 연구 대상이 된 4종의 탕제는 한방진료과정에서 처방에 대한 동물실험수준에서는 객관적인 안전성이 확보되는 것으로 판단되며 따라서 병의원에서 처방하는데 기초 자료로 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

결 론

한방 병의원에서 일반적으로 많이 사용되는 4종 처방(십전대보탕, 육미지황탕, 보중익기탕, 오적산)을 SD계 Rat에게 1개월간 투여하여 간기능에 미치는 영향과 조직학적 검사를 실시한 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 모든 실험군과 대조군 사이에 체중 변화와 설사와 같은 부작용은 보이지 않았다.

2. 대조군과 각 실험군 간의 간장무게는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. 십전대보탕투여군에서는 Total protein, Albumin, Globulin, triacyl glycerol 이 유의한 변화를 보였으나, 정상범위내에서 변화하는 것으로 관찰되었다.

4. 육미지황탕투여군에서는 LDH가 유의한 변화를 보였으나, 정상범위내에서 변화하는 것으로 관찰되었다.

5. 보중익기탕투여군에서는 Globulin, Glucose, LDH, Total bilirubin이 유의한 변화를 보였으나, 정상범위내에서 변화하는 것으로 관찰되었다.

6. 오적산투여군에서는 유의한 변화를 관찰할 수 없었다.

7. 모든 실험군에서 간기능을 나타내는 지표인, AST, ALT는 유의한 변화를 관찰할 수 없었다.

8. 간장조직의 HE염색관찰에서 이상소견이나 조직학적 변화를 관찰 할 수 없었다.

9. 각 실험군에서 수세하지 않은 군과 수세한 군과의 검사치에는 유의한 변화를 관찰할 수 없었다.

결론적으로 현재 한방 병의원에서 다용하고 있는 4종류의 처방(십전대보탕, 육미지황탕, 보중익기탕, 오적산)은 동물실험에서 간기능에 악영향을 미치지 않으며, 조직학적 소견에서도 안전하다고 판단된다.

참고문헌

1. Anonymous program profile : International liaison brings global vision to OAM. complementary and alternative medicine at the NIH, 3 : 3, 1996.
2. Pittler MH, Ernst E. Systematic review : hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:451-71.

3. Masahiko K., Bing Q., Tailin C., Atsuhide H., Saburo Y., Masahide O., Mitsuhiko M., Shojiro K. and Yutaka N., Effect of Sho-saiko-to extract on hepatic inflammation and fibrosis in dimethylnitrosamine induced liver injury rats. Biol Pharm Bull. 2002; 25: 1417-1421
4. S. Watanabe, Y. Kitade, T. Masaki, M. Nishioka, K. Satoh, and H. Nishino, Effect of lycopene and Sho-saiko-to on hepatocarcinogenesis in a rat model of spontaneous liver carcer. Nutrition and Cancer 2001; 39: 96-1001
5. 이정석. 이선동, 한렙獐‡ 복용이 간기능에 미치는 영향, 대한예방한의학회지. 2004;8(1):p1-16
6. 윤여광, 손덕칭, 주입산, 정대영. 청심연자탕으로 인한 간손상 유발가능성에 대한 임상연구. 대한한방내과학회지. 2003;24(4):792-795.
7. 김동웅, 이언정, 안일회, 반지숙, 류창렬, 김승모, 이승무. 상용처방의 장기간 교환투여가 간 기능에 미치는 영향에 관한 고찰. 1993 ; 14(2) : 575-583
8. 박종구 등. 한약과 양약의 복합투여시 안전성 유효성 연구. 보건복지부, 보건의료기술연구개발사업(정책과제) 최종보고서. 2004
9. 안병민. 만성 간질환에서 민간요법의 사용실태. 2003년 추계 소화기연관학회합동세미나초록집. 2003(2):275-82.
10. 안병민. 식물제제에 의한 간 손상. 대한소화기학회지. 2004;44:113-25.
11. 안병민. 식물에 의한 간손상의 사례와 대책. 대한간학회지. 2000;7(supp 3) : 99-110.
12. 서영호, 조성범, 주영은, 김현수, 최성규, 유종선, 김세종. 한약 및 건강식품에 의한 간손상의 임상적 분석. 대한간학회지. 2001;7(suppl 2) : 95.
13. 서정철, 전원중, 박성순, 채희복, 박선미, 윤세진. 단일기관에서 경험한 독성 간염의 임상상. 대한간학회지. 2004;(supp l):10(3) : 60.
14. 이동수, 백종태, 안영욱, 윤희정, 안병민, 양기화. 중국산 다이어트 식품에 의한 독성간염 1예. 대한내과학회지. 2003;65(supple 3) : 689-92.
15. 이수정, 주소영, 윤경섭, 손영해, 박창환, 이완식, 주영은, 최성규, 유정선, 김세종. 중국산 다이어트 식품 "미황"에 의한 급성간손상 1예. 2002년 대한소화기학회추계학술대회. 2002(2):343.
16. 황성하, 박진아, 장이선, 이강문, 이동수, 안병민, 이은희. 개암풀(보골지 Psoralea corylifolia)에 의한급성 간염 1 예. 대한간학회지. 2001;7(3):341-4.
17. 조재철, 이헌경, 최재섭, 이영상, 정영화, 서동진. 한약 하수오(Ho-Shou- Wu) 복용 후 발생한 급성 간염 1예. 대한내과학회지. 1999;56(6):753-6.
18. 서재석, 이경훈. 느릅나무 달인 물 복용후 발생한 급성 간염과 급성 신부전 1예. 전북의대논문집. 2000;24(2):197-201.
19. 장인수. 국립독성연구원보고서 "식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계구축을 위한 다기관 예비연구"에 대한 분석 및 고찰. 대한한의학회지. 2004; 25(3) :78-89.
20. WHO, Traditional medicine strategy. 2002-2005, 2002.1, Geneva
21. Giovanna M. L-C., Andrea P., Roberto Loi, Hisashi S. and Amedeo C., Cell proliferation induced by Triiodothyronine in rat liver is associated with nodule regression and reduction of hepatocellular carcinomas. Cancer Res 2000; 60: 603-609
22. Holemans K., Aerts L. and F. A. Van Assche, Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development. J Physiol. 2003; X X X X : 1-8
23. Joseph G., Keshav R. R., Robert S. and Gowri

C., Dimethyl nitrosamine-induced liver injury in rats: the early deposition of collagen. Toxicology. 2001; 156: 129-138

24. Seiya Tada, Hiroaki I., Makoto N., Rie S., Munechuka E., Yutaka N. and Hajime N., A selective ROCK inhibitor, Y27632, prevents dimetyl nitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. J Hepatology. 34; 529-536
25. T. Inoue and E. K. Jackson, Strong antiproliperative effects of baicalein in cultured rat hepatic stellate cells. European J Pharmacology. 1999; 378: 129-135
26. 고성규. 한방치료의약품의 안전성과 유효성 연구. 대한한방내과학회지. 2003 ; 24(3) : 531-542.
27. 전국한의과대학본초학교수공저. 본초학. 서울. 도서출판영림사. 2004 : 186-7, 559-60, 583-4.
28. 이원철 등. 주요 난치성 질환에 대한 한양방 협진의 임상효과검증 및 한양방 협진 의료기관의 운영모델 개발. 보건복지부, 보건의료기술 연구개발사업 (정책과제) 최종보고서. (01-PJ6-PG5- 01P01-0001). 2002
29. 최기환, 김순선, 박윤주, 안미령, 서수정, 신윤용, 김동섭, 장영섭, 천연물이 간대사에 미치는 영향에 관한 연구. 식품의약품안전청연보. 1997; 1: 549-556
30. 식품의약품 안전청 고시 제 1999－61, 의약품등의 독성시험기준. 1999